

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ СХЕМ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С *HELICOBACTER PYLORI*

Эседов Э. М., Акбиева Д. С.

Федеральное государственное бюджетно-образовательное учреждение высшего образования Российской Федерации «Дагестанский государственный медицинский университет»

EFFECTIVENESS OF THE EFFECTS OF ERADICATION THERAPY ON THE CONTENT OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN GASTRIC JUICE IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRODUODENAL DISEASES ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*

Esedov E. M. Akbieva D. S.

Federal State Budgetary and Educational Institution of Higher Education of the Russian Federation "Dagestan State Medical University"

Акбиева Дина Саликовна

Akbieva Dina S.

dina.akbieva@mail.ru

Эседов Эсед Мутагирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2

Акбиева Дина Саликовна — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность влияния схем эрадикационной терапии на цитокиновый статус желудочного сока у больных с хроническим неатрофическим гастритом (ХНГ) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ двенадцатиперстной кишки), ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

Материалы и методы. Клинические наблюдения и лабораторно-инструментальные исследования проведены у 95 больных в возрасте от 20 до 55 лет с ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки с определением содержания цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в натощаковой порции желудочного сока.

Результаты исследования. Наиболее выраженное снижение содержания провоспалительных цитокинов в желудочном соке на фоне лечения выявлено у пациентов 1-й группы, получивших комбинированную терапию по схеме омепразол+кларитромицин+амоксциллин.

Анализ содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных с обострением ЯБ показал, что концентрация их у всех 8 пациентов после проведенных курсов терапии превышала норму ($P < 0,05$) и составляли IL-1 β — 30,30 $\pm$ 1,15 пг/л, IL-6 — 10,4 $\pm$ 0,83 пг/л и TNF- α — 32,5 $\pm$ 1,13 пг/л. При этом уровень провоспалительных цитокинов в желудочном соке коррелировала со степенью обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

Заключение. Хеликобактерная инфекция на процессы воспаления и язвообразования в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, возможно, помимо других механизмов, влияет через активацию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в желудочном соке. Неполная эрадикация *H. pylori* после лечения в период клинко-эндоскопической ремиссии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в подавляющем большинстве случаев сопровождается сохранением повышенного уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке, что может служить одной из причин рецидива заболевания.

Ключевые слова: хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, цитокины

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 148 (12): 14–19

Summary

The aim of research was to evaluate the effectiveness of the effect of eradication therapy on the cytokine status of gastric juice in patients with chronic non-atrophic gastritis (HNG) and duodenal ulcer (duodenal ulcer) associated with *Helicobacter pylori*.

Materials and methods. Clinical observations and laboratory-instrumental studies were performed in 95 patients aged 20 to 55 years with HNG and duodenal ulcer with determination of cytokine content of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the fasting portion of gastric juice.

Results. The most pronounced decrease in the content of proinflammatory cytokines in gastric juice on the background of treatment was found in patients of the 1st group who received combined therapy according to the scheme omeprazole + clarithromycin + amoxicillin.

Analysis of the content of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) in gastric juice in patients with acute exacerbation showed that their concentration in all 8 patients after the course of therapy exceeded the norm ($P < 0.05$) and was IL-1 β — 30,30 + 1,15 pg / l, IL-6—10,4 + 0,83 pg / l and TNF- α — 32,5 + 1,13 pg / l. At the same time, the level of proinflammatory cytokines in gastric juice correlated with the degree of dissemination of *H. pylori* in the mucosa of the gastroduodenal zone.

Conclusion. *Helicobacter pylori* infection in inflammation and ulceration in the mucous membrane of the stomach and duodenum, possibly in addition to other mechanisms, affects the activation of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) in gastric juice. Incomplete eradication of *H. pylori* after treatment during clinical endoscopic remission in patients with duodenal ulcer in the vast majority of cases is accompanied by the preservation of an increased level of pro-inflammatory cytokines in gastric juice, which may be one of the reasons for the relapse of the disease.

Key words: chronic gastritis, peptic ulcer of duodenum, cytokines

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 148 (12): 14–19

Введение

В настоящее время имеется огромное количество опубликованных клинических исследований, в которых подтверждена патогенетическая роль хеликобактерной инфекции в развитии таких заболеваний как хронический неатрофический гастрит (ХНГ) и язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки. Рядом исследователей также установлены особенности цитокинового статуса при хеликобактер-ассоциированных заболеваниях гастродуоденальной локализации [1, 8]. Считается, что хеликобактер (*H. Pylori*) потенцирует синтез провоспалительных цитокинов, под действием которых происходит угнетение секреции соляной кислоты [5, 6]. Последнее способствует прогрессированию воспалительного процесса, атрофических изменений слизистой оболочки желудка, созданию условий для колонизации *H. Pylori* в слизистой оболочке пилоро-дуоденальной зоны [3]. Однако имеется не мало исследований [7], в которых не обнаружили достоверных различий в содержании ИЛ-6 сыворотки крови между *H. Pylori*-положительными и *H. Pylori*-отрицательными группами при обострении ЯБ.

Патогенность хеликобактер пилори (*H. Pylori*) стала основой для разработки лечебных подходов к заболеваниям, которые ассоциируются с этой инфекцией. В свете Маастрихтских Консенсусов

1996 и 2000 гг., базисная терапия этих заболеваний заключается в эффективном уничтожении (полной эрадикации) хеликобактерной инфекции [2]. В настоящее время существует большое количество терапевтических схем лечения хеликобактерной инфекции, наиболее эффективными являются трехкомпонентные с блокатором протонной помпы и двумя антибактериальными препаратами. Тем не менее, выполнение любой схемы лечения на практике не всегда сопровождается стопроцентной эффективностью и механизмы таких результатов изучены недостаточно.

С учетом вышеизложенного, определенный интерес представляет как на фоне эрадикационной терапии изменяется цитокиновый статус у *H. Pylori*-ассоциированных больных, что явилось целью исследования.

В настоящем исследовании нами предпринята попытка оценить в сравнительном аспекте влияние эффективности общепринятых схем эрадикационной терапии на уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у пациентов с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны (ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки), ассоциированными с *H. Pylori*, до и после проведения курсов лечения с применением стандартных схем терапии.

Материалы и методы исследования

Нами было исследовано 95 пациентов с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны (ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки), ассоциированными с *H. Pylori*.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и одобрено местным этическим комитетом. В исследование включались больные, давшие письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в программу исследования:

1. Хронический гастрит или ЯБ двенадцатиперстной кишки по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС);

2. Возраст более 18 лет;
3. Подписанное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии не включения в исследование:

1. Сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
2. Прием любых антибиотиков в течение месяца до начала текущего лечения;
3. Проведенная ранее эрадикационная терапия;
4. Прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) за 2–4 недели до включения в исследование;
5. Непереносимость антибиотиков, ИПП, используемых в схемах эрадикационной терапии;

- Осложнения ЯБ, развившиеся во время текущего обострения (перфорация, кровотечения), а также стеноз выходного отдела желудка;
- Наличие в анамнезе оперативных вмешательств на пищеводе, желудке или двенадцатиперстной кишке;
- Наличие противопоказаний к плановой ЭФГДС (сердечная, почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, тяжелые неврологические заболевания, психические нарушения);
- Злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и других психотропных веществ;
- Беременность и лактация.

Критерии исключения пациента из исследования:

- Пациенты, которые не могли пройти все его стадии исследования или отказывались от дальнейшего участия в исследовании;
- Пациенты, отказавшиеся от выполнения каких-либо диагностических процедур;
- Пациенты, у которых в процессе проведения исследования выявлялись противопоказания к каким-либо видам обследования, при отсутствии таковых на этапе предварительного отбора;
- Пациенты, которые не могут продолжать участвовать в исследовании по причине развития у них нежелательных явлений на фоне терапии;
- Несоблюдение требований протокола исследования.

В зависимости от варианта применяемого лечения они были разделены на 3 группы: 1-ую группу составил 31 пациент (15 – с ХНГ, 16 – с ЯБ двенадцатиперстной кишки). Больные этой группы получали омепразол по 20 мг 2 раза в день в течение 24 дней; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней; во 2-ую группу вошли 32 больных (15 – с ХНГ, 17 – с ЯБ двенадцатиперстной кишки), которым назначали омепразол по 20 мг 2 раза

в сутки в течение 24 дней; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней; 3-ью группу – 32 больных (16 – с ХНГ, 16 – с ЯБ двенадцатиперстной кишки). Больным этой группы давали омепразол по 20 мг 2 раза в течение 24 дней; амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Возрастно-половой состав сравниваемых групп также был вполне сопоставим. В 1-й группе мужчин было 15, женщин – 16, во 2-й группе – соответственно 16 и 16, в 3-й группе – соответственно 17 и 15. Средний возраст больных в группах составил соответственно $36,6 \pm 3,4$, $36,0 \pm 4,0$ и $35,8 \pm 3,7$ лет. Диаметр язвенных дефектов дуоденальной зоны у пациентов исследованных групп составил 4–10 мм.

Диагнозы хронического гастрита и язвенной болезни устанавливали на основании анамнестических данных и эзофагогастродуоденоскопии с гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка на *H. Pylori*. Уровни провоспалительных цитокинов (IL-1бета, IL-6, TNF-альфа) в тощачковой порции желудочного сока до и через 14 дней курсового лечения определяли методом иммуноферментного твердофазного анализа с помощью наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) в соответствии с инструкцией производителя [4]. Желудочный сок забирали натощак, до завтрака, не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи, без применения стимуляторов. Средние концентрации ИЛ-1бета, ИЛ-6 и ФНО-альфа в желудочном соке у здоровых лиц (группа контроля) составили соответственно $24,8 \pm 1,6$ пг/мл, $6,2 \pm 0,3$ пг/мл и $27,9 \pm 1,8$ пг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили на компьютере с помощью статистического пакета программы «Биостат» с вычислением значений средней арифметической (М), средней ошибки средней арифметической (м). Различия оценивали как достоверные при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлена степень обсемененности *H. Pylori* у пациентов сравниваемых групп.

Как видно из данных таблицы, по степени обсемененности *H. Pylori* группы существенно не различались.

При изучении влияния различных схем медикаментозных препаратов на эрадикацию *H. Pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны было установлено, что используемые комбинации

препаратов отличаются различным элиминационным эффектом (рис. 1). При применении первой схемы лечения эрадикация микроорганизма отмечена у 28 (90,3 %) из 31 больного, во 2-й группе – у 26 (81,3 %) из 32 больных и в 3-й группе – у 24 (75 %) из 32 больных.

Необходимо отметить, что частота эрадикации в группах коррелировала с клинической эффективностью схем медикаментозной терапии:

Таблица 1

Степень обсемененности *H. Pylori* у пациентов сравниваемых групп

Степень обсемененности НР	Группа		
	1-я группа (омепразол + кларитромицин + амоксициллин) (n=31)	2-я группа (омепразол + кларитромицин + метронидазол) (n=32)	3-я группа (омепразол + амоксициллин + метронидазол) (n=32)
НР (+++)	12	12	11
НР (++)	11	12	10
НР (+)	8	8	11

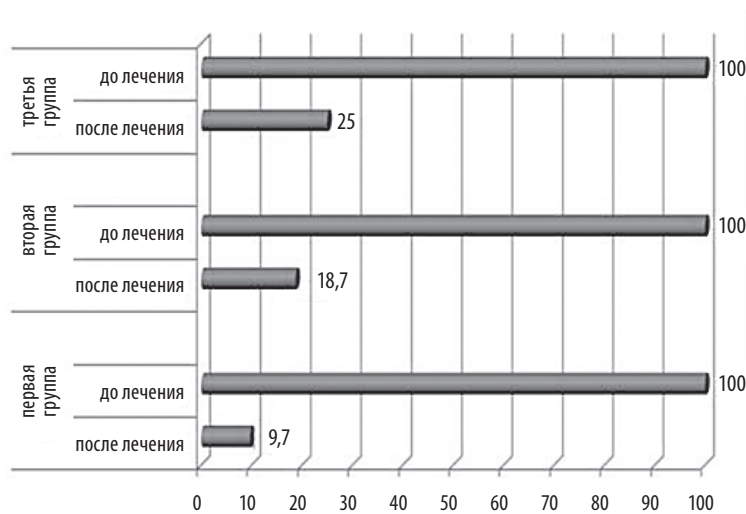


Рисунок 1.
Частота обнаружения *Helicobacter pylori* у больных исследованных групп до и после лечения

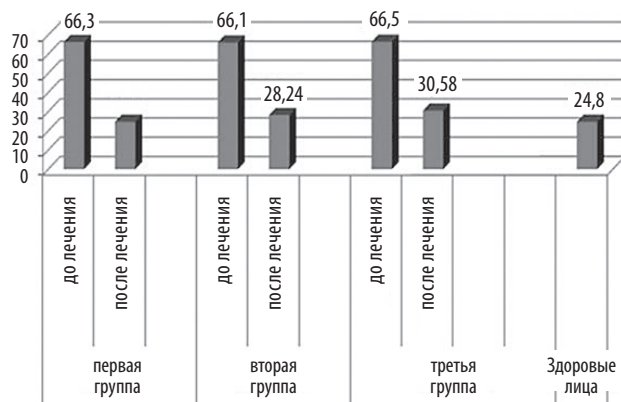


Рисунок 2.
Динамика содержания IL-1β в желудочном соке (пг/л) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии

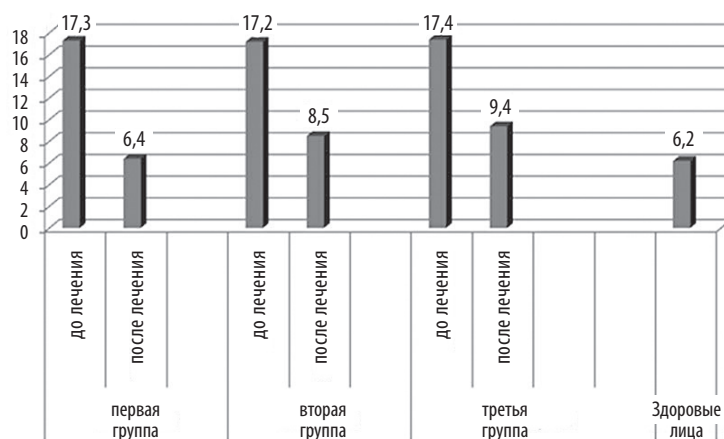


Рисунок 3.
Динамика содержания IL-6 в желудочном соке (пг/л) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии

у пациентов 1-й группы, у которых отмечалась высокая эрадикация (90,3 % случаев), клинические проявления (болевой и диспепсические синдромы) заболеваний исчезли раньше (3,4±0,2 сутки), чем в других группах со сравнительно меньшей эрадикацией *H. Pylori*: во 2-й группе – 4,3±0,2 сутки, в 3-й группе – 4,9±0,3 сутки.

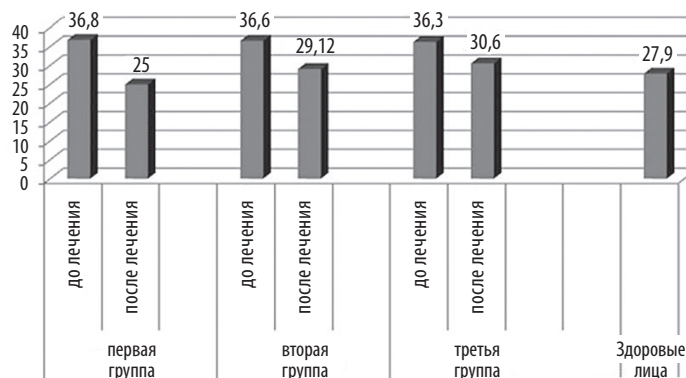
Динамика уровней провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов при различных видах комплексной эрадикационной терапии до

и после лечения представлена на рисунках 2 (уровень IL-1β), 3 (уровень IL-6) и 4 (уровень TNF-α).

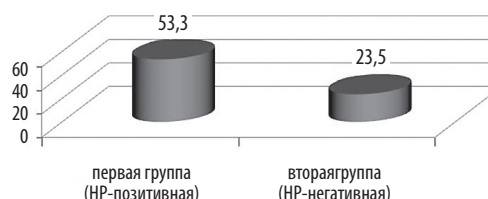
Из данных рисунков видно, что уровни провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов до лечения были сопоставимыми друг с другом: концентрации IL-1β, IL-6 и TNF-α в 1-й, 2-й и 3-й группах существенно не отличались между группами ($P>0,05$). После окончания курса лечения показатели интерлейкинов (IL-1β, IL-6 и TNF-α) снизились во всех группах, однако

Рисунок 4.

Динамика содержания TNF- α в желудочном соке (пг/л) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии

**Рисунок 5.**

Частота обострений (в %) за 6 месяцев после лечения у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки с *H. Pylori*-положительными и *H. Pylori*-негативными вариантами.



уровни их нормализовались у пациентов только 1-й группы ($P < 0,05$). Во 2-й и в 3-й группах уровни цитокинов в секрете, хотя заметно снизились ($P < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения, но оставались несколько выше уровня здоровых лиц ($P > 0,05$).

Таким образом, наиболее выраженное снижение содержания провоспалительных цитокинов в желудочном соке на фоне лечения выявлено у пациентов 1-й группы, получивших комбинированную терапию по схеме омепразол+кларитромицин+амоксциллин. У больных 2-й группы (омепразол + кларитромицин + метронидазол) по окончании курса лечения сохранялись незначительные изменения исследуемых интерлейкинов в желудочном соке по сравнению с контролем. У больных 3-й группы (омепразол + амоксициллин + метронидазол) в конце курса лечения, хотя показатели провоспалительных цитокинов также снижались, но оставались на достаточно высоком уровне по сравнению с показателями здоровых лиц.

32 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, из которых у 17 после проведенной терапии в слизистой оболочке сохранялся *H. Pylori*, мы наблюдали в динамике в течение 6 месяцев. Из *H. Pylori*-положительных больных у 8 определялся *H. Pylori* слабой степени, у 6 – умеренной степени и у 3 – высокой степени обсемененности. 3 пациентов получали лечение по первой схеме, 6 пациентов – по второй схеме и 8 пациентов – по третьей схеме.

Результаты исследования показали, что сохранение повышенного уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке у *H. Pylori*-положительных больных коррелирует с высокой частотой рецидивов ЯБ – обострение заболевания (клинико-эндоскопически подтвержденное) чаще наблюдалось у больных, у которых в слизистой оболочке выявлялся *H. Pylori*: у 8 (53,3%) из 15 больных: у 1 с легкой, у 4 – с умеренной и у 3 с высокой степенью

обсеменения (рис. 5). Из них 1 пациент получал лечение по первой схеме, 2 пациента – по второй схеме и 5 пациентов – по третьей схеме. Из 17 пациентов с *H. Pylori*-негативной формой заболевания обострение за 6 месяцев возникало у 4 (22,5%).

Анализ содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных с обострением ЯБ показал, что концентрация их у всех 8 пациентов после проведенных курсов терапии превышала норму ($P < 0,05$) и составляли IL-1 β – 30,30+1,15 пг/л, IL-6 – 10,4+0,83 пг/л и TNF- α – 32,5+1,13 пг/л. При этом уровень провоспалительных цитокинов в желудочном соке коррелировала со степенью обсемененности *H. Pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

Следовательно, выявление *H. Pylori* в конце курсов лечения у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в подавляющем большинстве случаев сопровождается сохранением повышенного содержания провоспалительных цитокинов в желудочном соке, что свидетельствует о незавершении репаративных процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Подводя резюме вышеизложенному, можно отметить, что хеликобактерная инфекция на процессы воспаления и язвообразования в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, возможно, помимо других механизмов, влияет через активацию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в желудочном соке. Неполная эрадикация *H. Pylori* после лечения в период клинико-эндоскопической ремиссии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в подавляющем большинстве случаев сопровождается сохранением повышенного уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке, что может служить одной из причин рецидива заболевания и это диктует необходимость пересмотра существующих схем стандартов эрадикационной терапии *H. Pylori*.

Литература

1. Агеева Е. С. Ассоциация полиморфизмов генов G-174 CIL6 и T-251A ИЛ8 с язвенной болезнью у Хакасов / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, Н.В. Рязанцева // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 3. – С. 131–133.
2. Маев И. В. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / И.В. Маев, А.А. Самсонов // Материалы консенсуса «Маастрихт-3». Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. – 2006. – № 1. – С. 3–8.
3. Маев И. В. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев, Д.Н. Андреев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 4. – С. 17–26.
4. Орадова А. Ш. Методы исследования цитокинов / А.Ш. Орадова, Г.О. Устенова, Г.С. Стабаева // Medicine. – 2014. – № 10. – С. 84–87.
5. Осадчук М. М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения / М.М. Осадчук, В.И. Купаев, А.М. Осадчук // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 16–21.
6. Степченко А. А. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* / А.А. Степченко, Н.Г. Филиппенко, Н.Н. Прибылова, С.В. Поветкин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – С. 134–139.
7. Bayraktaroglu T. Serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-8 are not increased in dyspeptic patients with *Helicobacter pylori* –associated gastritis / T. Bayraktaroglu, A.S. Aras, S. Aydemir [et al.] // Mediators of inflammation. – 2004. – Vol. 13, issue 1. – P. 25–28.
8. Kasifoglu N. IL8 serum levels in patients with *Helicobacter pylori* infection and relation between serological markers / N. Kasifoglu, Y. Akdun, T. Saricam [et al.] // African journal of microbiology research. – 2009. – Vol. 3, № 11. – P. 822–825.